

氏名	元 田 欽 也
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 2115 号
学位授与の日付	平成12年9月30日
学位授与の要件	医学研究科内科系内科学(二)専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	SHP-1/ITIM-independent inhibitory signaling through murine NK cell receptor Ly-49A in a transfected B cell line (マウスNK細胞レセプターLy-49AのSHP-1/ITIMに依存しない抑制シグナル伝達)
論文審査委員	教授 中山 睿一 教授 辻 孝夫 教授 竹居 孝二

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

マウス NK 細胞レセプター Ly-49A は細胞質内に抑制モチーフ ITIM をもち標的細胞の MHC class I を認識し NK 細胞のキラー活性を抑制するが、その分子機構についてはほとんど知られていない。我々はマウス B 細胞株 A20 に Ly-49A を導入し細胞内シグナルに与える影響を検討した。Ly-49A を導入した A20 では Ly-49A と B 細胞受容体(BCR)の架橋によって BCR 刺激による IL-2 分泌と MAP kinase (Erk1/2, p38) の活性化は抑制されたが、細胞内の Ca 濃度上昇とチロシン磷酸化は抑制されなかった。ITIM 中のチロシンをフェニルアラニンに置換した Ly-49A は IL-2 分泌を不完全にしか抑制できず、細胞質領域をほぼ欠失した Ly-49A は IL-2 分泌を全く抑制しなかった。チロシン磷酸化された野生型 Ly-49A のみに SHP-1 が会合したことから ITIM 中のチロシンは SHP-1 との会合に重要なことが示された。以上より Ly-49A には ITIM 依存性とは異なる 2つの抑制系路が存在する可能性が示唆された。

### 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、マウス NK 細胞レセプター Ly-49A のキラー活性抑制の分子機構を、B 細胞にこの分子を遺伝子導入により発現させ解析したものである。この結果、Ly-49A 分子を介する抑制には抑制モチーフ ITIM に非依存性の経路が存在する可能性を示した。この結果は Ly-49A 分子による NK 細胞活性化の調節機構についての重要な知見であり価値ある業績であると認める。よって、本研究は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。